



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Off nl gungsschrift  
10 DE 44 31 251 A 1

61 Int. Cl. 8:  
**A61K 31/415**  
A 61 K 31/355  
A 61 K 31/71  
A 61 K 31/57  
A 61 K 31/165  
A 61 K 31/725

21 Aktenzeichen: P 44 31 251.2  
22 Anmeldetag: 2. 9. 94  
23 Offenlegungstag: 7. 3. 96

DE 44 31 251 A 1

// (A61K 31/415,31:355) (A61K 31/415,31:17) (A61K 31/415,31:16) (A61K 31/71,31:415) (A61K 31/71,31:355)  
(A61K 31/71,31:17) (A61K 31/71,31:16) (A61K 31/71,31:57) (A61K 31/71,31:165) (A61K 31/57,31:415) (A61K 31/57,  
31:355) (A61K 31/57,31:165) A61K 31/415

71 Anmelder:  
Audor Pharma GmbH, 93047 Regensburg, DE  
72 Vertreter:  
LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ & SEGETH, 90489  
Nürnberg

72 Erfinder:  
Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Hautcreme

57 Die Erfindung betrifft eine Hautcreme, enthaltend Sojalecithin, Harnstoff, Jojobaöl, D,L- $\alpha$ -Tocopherolacetat, Allantoin, D-Panthenol, Fettalkohole, 1,2-Propandiol, mittelkettige Triglyceride sowie Wasser, ihre Verwendung als Pflegecreme und als Cremegrundlage und die Verwendung der erfindungsgemäßen Hautcreme für die Behandlung von atopischem Ekzem (Neurodermitis) und Psoriasis.

DE 44 31 251 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Hautcreme, insbesondere eine Hautcreme, die sowohl zur Verwendung als Pflegecreme ohne weitere Zusätze als auch als Cremegrundlage für die Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Salben oder die Herstellung kosmetischer Cremes geeignet ist. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Hautcreme zur Hautpflege bei empfindlicher, extrem trockener oder ekzematöser und psoriatischer Haut.

Trockene und empfindliche Haut, wie sie beispielsweise bei Neurodermitis, Psoriasis oder infolge von Alterungsprozessen oder starker Belastung durch Umwelteinflüsse wie z. B. Kälte, Sonne, Wind, Salzwasser oder Seife häufig auftritt, benötigt eine spezielle Pflege, die die Feuchtigkeitsbindefähigkeit der Haut erhöht, Feuchtigkeitsverluste ausgleicht, die natürliche Hautbarriere aufbaut und stärkt, rückt und die Haut glatter erscheinen läßt. Ein solche Creme für besonders empfindliche Haut darf keinesfalls allergisierend wirken.

Für die Behandlung von Ekzemen (Neurodermitis) oder Psoriasis kann es über den Pflegeeffekt hinaus erwünscht sein, daß eine Creme pharmazeutische Wirkstoffe enthält, um die Anwendung zu vereinfachen und mit der Zufuhr von Wirkstoffen gleichzeitig einen therapeutisch-medizinischen und einen pflegenden Effekt zu erzielen.

Übliche Salbengrundlagen für Wirkstoffcremes zeigen selbst keinen Pflegeeffekt, sondern wirken lediglich okkudierend und dienen als Wirkstoffträger. Üblicherweise enthalten diese Salbengrundlagen Wollwachs als Basis.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Hautcreme zur Verfügung zu stellen, die die oben genannten Anforderungen erfüllt, d. h. sowohl pflegende Eigenschaften besitzt als auch als Cremegrundlage geeignet ist.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Hautcreme, enthaltend bezogen auf 100 Gew. Teile der Hautcreme 1 bis 5 Gew. Teile Sojalecithin, 2 bis 10 Gew. Teile Harnstoff, 3 bis 7 Gew. Teile Jojobaöl, 0,5 bis 2 Gew. Teile D,L- $\alpha$ -Tocopherolacetat, 0,4 bis 1,5 Gew. Teile Allantoin, 0,5 bis 2 Gew. Teile D-Panthenol, 3 bis 7 Gew. Teile eines oder mehrerer Fettalkohole, 7 bis 10 Gew. Teile 1,2-Propanediol, 2,5 bis 3,5 Gew. Teile mittelkettige Triglyceride, sowie die zur Ergänzung auf 100 Gew. Teile erforderliche Menge Wasser.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht in der Verwendung der Hautcreme als Pflegecreme oder als Cremegrundlage.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Hautcreme zur Behandlung bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) oder Psoriasis.

Die erfindungsgemäße Hautcreme zeichnet sich durch hervorragende hautpflegende Eigenschaften und durch eine sehr vielseitige Verwendbarkeit aus.

Sie kann als Pflegecreme wie z. B. als Tages- oder Nachtcreme für trockene und empfindliche oder beanspruchte Haut eingesetzt werden. Durch die spezifische Zusammensetzung führt sie der Haut Feuchtigkeit zu und erhöht ihr natürliches Feuchtigkeitsbindungsvorgängen. Gleichzeitig bewirkt die spezifische Zusammensetzung eine Förderung des Aufbaus der natürlichen Hautbarriere und dadurch einen verstärkten Schutz gegen Umwelteinflüsse. Die Haut wird durch die erfindungsgemäße Hautcreme glatter, geschmeidiger und strapazierfähiger. Besonders bei altersbedingter Trock-

kenheit der Haut kann die erfindungsgemäße Hautcreme mit besonders günstigem Ergebnis angewendet werden.

Durch die spezielle Kombination der Bestandteile besitzt die erfindungsgemäße Hautcreme lediglich eine sehr geringe allergisierende Potenz und ist daher speziell für die Anwendung bei empfindlicher Haut geeignet.

Gerade bei extrem trockener, schuppiger und empfindlicher Haut, wie sie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) oder Psoriasis häufig auftritt, ist die erfindungsgemäße Hautcreme besonders zur langfristigen Pflege der Haut geeignet.

Die erfindungsgemäße Hautcreme kann darüber hinaus vorteilhaft als Cremegrundlage eingesetzt werden, der weitere kosmetisch wirksame Bestandteile wie z. B. UV-Schutzfilter (zur Herstellung von Sonnenschutzcremes), Hyaluronsäure (zur Herstellung von Regenerationscremes), Vitamin A und/oder pharmazeutisch wirksame Bestandteile wie Antibiotika, z. B. Erythromycin oder Antipholgostika, z. B. Corticoide oder Bufexamac zugesetzt werden, wobei dann die eingesetzte Wassermenge entsprechend der Menge der zusätzlichen Bestandteile so reduziert wird, daß insgesamt 100 Gew. Teile erhalten werden. Auf diese Weise kann sie beispielsweise in Apotheken als Salbengrundlage oder im privaten Bereich für die Eigenherstellung von Kosmetika im Baukastenprinzip verwendet werden.

Der günstige Effekt der erfindungsgemäßen Hautcreme ist im wesentlichen auf die Kombination der ausgewählten Wirkstoffe, darunter insbesondere auf das verwendete Sojalecithin zurückzuführen.

Sojalecithin wird im Kosmetik- und Pharmaziebereich als Emulgator eingesetzt. Es ist wegen seines hohen Anteils an ungesättigten Fettsäuren oxidations- und wärmeempfindlich. Als Naturstoff unterliegt es periodischen Qualitätsschwankungen. Daher ist seine Verwendung in Cremes oder Salbengrundlagen unüblich. Umso überraschender ist die Tatsache, daß die erfindungsgemäße Hautcreme äußerst günstige Effekte auf die Haut zeigt, wobei Stabilitätsprobleme nicht auftreten.

Das erfindungsgemäß verwendete Sojalecithin ist ein aus Sojabohnen gewonnenes hochreines Phosphatidylcholin (Lecithin) mit einem Lecithingehalt von mindestens 90, bevorzugt mindestens 95 Gew.-%, das im wesentlichen frei ist von Cholesterin: Die Fettsäuren des erfindungsgemäß verwendeten Sojalecithins sind (bezogen auf die Gesamtfettsäuren) zu mehr als 70 Gew.-% ungesättigte Fettsäuren und zu mehr als 60 Gew.-% mehrfach ungesättigte, essentielle Fettsäuren wie Linolensäure und Linolensäure, die jeweils bezogen auf die Gesamtfettsäuren zu etwa 60 bzw. etwa 5 bis 6 Gew.-% vorliegen. Ein erfindungsgemäß verwendbares Sojalecithin ist z. B. im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipid<sup>®</sup> S 100, hergestellt von Lipoid KG. Es neigt spontan zur Liposomenbildung (Micellenbildung) und weist sehr gute hautpflegende Eigenschaften auf. Es ist natürlicher Hauptbestandteil aller tierischen Zellmembranen und damit auch von Hautzellen. Durch die Zufuhr von Sojalecithin wird die Haut also mit wesentlichen Bestandteilen der Zellmembranen versorgt. Der hohe Anteil essentieller, mehrfach ungesättigter Fettsäuren beugt Verhornungsstörungen vor, die bis zu trockenen und schuppigen Ausschlägen führen können. Die Haut wird durch das Sojalecithin regeneriert, und einer Hautentfettung wird vorgebeugt. Darüberhinaus bindet das Sojalecithin aufgrund seiner Emulgatorei-

genschaften Wasser in der Haut, verhindert dadurch den transepidermalen Wasserverlust und erhält damit den Hautturgor. Die Folge dieser Eigenschaften ist eine Hauglättung und eine Stabilisierung der Hautschutzbarriere. Darüberhinaus verbessert das erfindungsgemäß verwendete Sojalecithin die Löslichkeit der anderen Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Hautcreme und damit ihre Tiefenwirkung, indem Absorption, Penetration und Permeation der anderen Wirkstoffe gefördert werden.

Harnstoff ist ein Bestandteil des Natural Moisturizing Factor (NMF) der Haut, also ein körpereigener Bestandteil. Harnstoff erhöht die Wasserbindungskapazität der Haut. Durch den Hydratationseffekt des Harnstoffs auf die Haut bleibt diese glatt und geschmeidig; Sprödigkeit und Rissbildung werden verhindert. Gleichzeitig wirkt Harnstoff als Keratolytikum.

Beide Effekte treten allmählich auf und tragen zur Penetrationsförderung für andere Wirkstoffe bei.

Das erfindungsgemäß verwendete Jojobaöl ist das Öl der Jojobabohnen. Es ist ein flüssiges Wachs aus Estern von geradkettigen Fettsäuren mit Fettalkoholen, das nicht ranzig wird und bis zu 300°C temperaturbeständig ist. Es ist außerordentlich gut hautverträglich und dient vor allem zur Rückfettung der Haut, wobei es besonders rasch einzieht. Es glättet die Haut und macht sie geschmeidig. Besonders bevorzugt wird kaltgepresstes Jojobaöl eingesetzt.

D.L.- $\alpha$ -Tocopherolacetat ist ein Derivat des Vitamin E mit gleicher Vitaminwirkung. Es steigert die Wasserbindungsfähigkeit der Haut und führt so zu einer Glättung des Hautreliefs. Es fördert die Durchblutung der Haut, wirkt antinfiammatorisch, bindegewebsfestigend und zellerneuernd. Es wirkt intrazellulär als Radikalfänger und mindert die Aktivierung der Ornithindecarboxylase, die bei UV-Bestrahlung gebildet wird und zellschädigend wirkt. Darüberhinaus stimuliert es die natürlichen Hautreparatur-Mechanismen und kann die Bildung von Lipoproteinen hemmen, die zu Hautirritationen führen.

Das erfindungsgemäß verwendete Allantoin fördert die Wundheilung und Zellregeneration, wirkt epithelisierend, stärkt die Widerstandsfähigkeit der Haut und wirkt durch seine hautfeuchtigkeitsregulierende Wirkung glättend.

D-Panthenol (Dexpanthenol, z. B. hergestellt von Fa. Hoffmann-La Roche) ist ein seit langem bekannter Wirkstoff zur Förderung der Wundheilung. Er beschleunigt die Epithelisierung, stimuliert die Pigmentierung und zeigt eine gute Feuchtigkeitsbindungsvermögen.

Erfindungsgemäß verwendbare Fettkohole sind aliphatische Alkohole mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Octyldodecanol eingesetzt, der z. B. unter dem Handelsnamen Eutanol® G von der Fa. Henkel KGaA vertrieben wird. Er besitzt rückfettende Eigenschaften und fördert die Penetration anderer Wirkstoffe durch die Haut. Es kann ein Fettkohol allein oder ein Gemisch mehrerer Fettkohole verwendet werden.

1,2-Propanediol wirkt als Lösungsmittel und Lösungsvermittler. Es verbessert die Penetration der Wirkstoffe durch die Haut. Es ist ungiftig und gut haut- und schleimhautverträglich. Gleichzeitig wirkt es als Feuchthaltefaktor.

Die erfindungsgemäß verwendbaren mittelkettigen Triglyceride sind Triglyceride von Fettsäuren mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Capryl-Caprinsäure-Triglycerid, das unter dem Handelsnamen

Myritol® 318 von der Fa. Henkel KGaA angeboten wird. Es wirkt als hautfreundliche rückfettende Ölkomponeute hauglättend und penetrationsfördernd.

Das erfindungsgemäß verwendete Wasser ist bevorzugt demineralisiert, z. B. durch Umkehrosmose und Ionenaustausch, filtriert, entkeimt (z. B. durch UV-Bestrahlung und durch Abkochen) und kann z. B. als gereinigtes Wasser von MDM cosmetic products bezogen werden.

Als weitere gegebenenfalls zuzusetzende Hilfsstoffe und/oder Träger können z. B. eingesetzt werden:

Wachse, bevorzugt gebleichtes Bienenwachs (Cera alba) als hautfreundlicher Konsistenzgeber; Isopropylmyristat zur Verbesserung der Penetration anderer Wirkstoffe, Rückfettung und als Lösungsvermittler; übliche Emulgatoren, bevorzugt Glycerinmonostearat (z. B. Cutina® GMS der Fa. Henkel KGaA als Emulgator; übliche Antioxidantien, bevorzugt Ascorbylpalmitat, D.L.- $\alpha$ -Tocopherol und Citronensäure, besonders bevorzugt ein Gemisch davon (z. B. Oxyne® LM, Fa. Merck); Polyacrylsäure, bevorzugt benzolfrei (z. B. Carbopol® 980 NF, Fa. BF Goodrich) als Konsistenzgeber zur Immobilisierung des freien Wassers in der wäßrigen Phase; Basen, bevorzugt Alkalihydroxide, besonders bevorzugt wäßrige Natronlauge zur Einstellung des pH; Duftstoffe wie z. B. Parfümöle, Farbstoffe, Konservierungsstoffe oder andere übliche Zusatzstoffe. Bei Zusatz dieser Hilfsstoffe und/oder Träger wird die verwendete Wassermenge entsprechend so reduziert, daß 100 Gew. Teile Hautcreme erhalten werden.

Bevorzugt wird der pH der erfindungsgemäßen Hautcreme auf einen Bereich von 5 bis 6 eingestellt, besonders bevorzugt auf 5,4, der dem natürlichen pH der Haut entspricht.

Die erfindungsgemäße Hautcreme wird hergestellt, indem die fettlöslichen Bestandteile unter Rühren im Schutzgasstrom erwärmt werden, bevorzugt auf 40–63°C, die wasserlöslichen Bestandteile und Wasser unter Rühren und Dispergieren unter Vakuum erhitzt werden, bevorzugt auf 75 bis 90°C, die fettlösliche Phase anschließend unter Vakuum zur wäßrigen Phase gegeben wird und unter Rühren langsam abgekühlt wird, wobei bei ca. 30 bis 40°C D-Panthenol und 1,2-Propanediol zugegeben wird und anschließend unter Rühren weiter bis auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Das angelegte Vakuum beträgt bevorzugt 500–900 mbar. Der Druckausgleich erfolgt jeweils mit Schutzgas.

Durch die Kombination der erfindungsgemäßen verwendeten Bestandteile wird überraschenderweise ein besonders günstiger Effekt der Hautcreme auf die empfindliche trockene Haut erzielt, verbunden mit großer Vielseitigkeit bei der Verwendung.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels im Detail beschrieben.

#### Beispiel

2 Gew. Teile Lipidol® S 100, 2,9 Gew. Teile Myritol® 318, 6,25 Gew. Teile Jojobaöl kaltgepresst, 6,25 Gew. Teile Eutanol® G, 8,0 Teile gebleichtes Bienenwachs, 11,15 Gew. Teile Isopropylmyristat, 1,3 Gew. Teile D.L.- $\alpha$ -Tocopherolacetat, 2,0 Gew. Teile Cutina® GMS und 0,15 Gew. Teile Oxyne® LM wurden unter gleichmäßigem Rühren unter Argon-Strom langsam auf 63°C erhitzt.

46,63 Gew. Teile gereinigtes Wasser (vollentsalzt durch Umkehrosmose und Ionenaustausch, filtriert, entkeimt durch UV-Bestrahlung und Abkochen während

20 Minuten), 0,45 Gew. Teile Allantoin, 2,65 Gew. Teile Harnstoff und 0,25 Gew. Teile Carbopol® 980 NF wurden unter heftigem Rühren bei einem Vakuum von 600–800 mbar auf 85°C erhitzt. Die Fettphase wurde bei einem Vakuum von 600–800 mbar zur Wasserphase gegeben und unter Dispergieren mit einer Rührmaschine (Typ Koruma Disko DH-V 120/85) und unter Schutzgas langsam abgekühlt, wobei bei 50°C 0,35 Gew. Teile 32%-ige wäßrige Natronlauge zugegeben wurden und beim weiteren langsamen Abkühlen unter langsamem Rühren bei ca. 35°C 0,87 Gew. Teile Dexpanthenol und 8,8 Gew. Teile 1,2-Propandiol zugegeben wurden. Nach Abkühlen auf 20°C wurde die Creme entnommen und abgefüllt.

#### Patentansprüche

15

1. Hautcreme, enthaltend bezogen auf 100 Gew. Teile der Hautcreme 1 bis 5 Gew. Teile Sojalecithin, 2 bis 10 Gew. Teile Harnstoff, 3 bis 7 Gew. Teile Jojobaöl, 0,5 bis 2 Gew. Teile D,L- $\alpha$ -Tocopherolacetat, 0,4 bis 1,5 Gew. Teile Allantoin, 0,5 bis 2 Gew. Teile D-Panthenol, 3 bis 7 Gew. Teile eines oder mehrerer Fettsäuren, 7 bis 10 Gew. Teile 1,2-Propandiol, 2,5 bis 3,5 Gew. Teile mittelkettige Triglyceride sowie die zur Ergänzung auf 100 Gew. Teile erforderliche Menge Wasser.
2. Hautcreme nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Träger enthalten sind und die Wassermenge entsprechend reduziert ist.
3. Hautcreme nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Träger 7 bis 9 Gew. Teile gereinigtes Bienenwachs und/oder 10 bis 12 Gew. Teile Isopropylmyristat und/oder 2 bis 4 Gew. Teile lipophiles Glycerinmonostearat und/oder 0,15 bis 0,5 Gew. Teile eines Gemisches aus D,L- $\alpha$ -Tocopherolacetat, Ascorbylpalmitat, Citronensäure, Mono-/Diglyceriden und Lecithin und/oder 0,2 bis 0,3 Gew. Teile benzolfreie Polyacrylsäure und/oder 0,03 bis 0,04 Gew. Teile 32%-ige wäßrige Natronlauge und/oder bis 0,15 Gew. Teile Parfümöle enthalten sind.
4. Hautcreme nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 45 dadurch gekennzeichnet, daß der pH im Bereich von 4 bis 6 eingestellt ist, bevorzugt 5,4 beträgt.
5. Hautcreme nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 50 dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich pharmazeutische Wirkstoffe und/oder kosmetische Wirkstoffe enthalten sind und die Wassermenge entsprechend reduziert ist.
6. Hautcreme nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als pharmazeutische Wirkstoffe Antibiotika und/oder Antiphielostatika enthalten sind.
7. Hautcreme nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Antibiotikum Erythromycin enthalten ist.
8. Hautcreme nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Antiphielostatikum Corticoide oder 60 Bufexamac enthalten sind.
9. Hautcreme nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als kosmetische Wirkstoffe UV-Filter, Hyaluronsäure und/oder Vitamin A enthalten sind.
10. Hautcreme nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, 65 dadurch gekennzeichnet, daß das Sojalecithin eine Reinheit von mindestens 95% aufweist, mindestens 70 Gew.-% der im Lecithin ent-

haltenen Fettsäuren ungesättigte Fettsäuren sind und mindestens 60 Gew.-% der im Lecithin enthaltenen Fettsäuren mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind.

11. Verwendung der Hautcreme nach den Ansprüchen 1 bis 4 oder 10 als Pflegecreme.
12. Verwendung der Hautcreme nach den Ansprüchen 1 bis 4 oder 10 als Cremegrundlage.
13. Verwendung der Hautcreme nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung von atopischem Ekzem (Neurodermitis) oder Psoriasis.